

JC872 U.S. PRO
10/043168
01/14/02


IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

In re Application of:

Antonio LOPEZ CABRERA et al

Appln. No.: Not Yet Assigned

Group Art Unit: 0000

Filed: January 14, 2002

Examiner: Unknown

For: PREPARATION FOR VETERINARY USE

SUBMISSION OF PRIORITY DOCUMENT

Assistant Commissioner
for Patents
Washington, D.C. 20231

Sir:

Applicants submit herewith the certified copy of the original priority document (i.e., P 200100254) on which claim to priority is made under 35 U.S.C. § 119, § 172 or § 365.

The Examiner is respectfully requested to acknowledge receipt of said priority document.

Respectfully submitted,


Gordon Kit

Registration No. 30,764

SUGHRUE MION, PLLC
2100 Pennsylvania Avenue, N.W.
Washington, D.C. 20037-3202
Telephone: (202) 293-7060
Facsimile: (202) 293-7860

Date: January 14, 2002

THIS PAGE BLANK (USPTO)

JC872 U.S. PRO
10/043168
01/14/02


OFICINA ESPAÑOLA

de

PATENTES y MARCAS

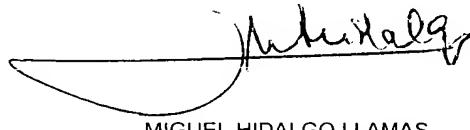
CERTIFICADO OFICIAL

Por la presente certifico que los documentos adjuntos son copia exacta de la solicitud de PATENTE de INVENCION número 200100254, que tiene fecha de presentación en este Organismo el 6 de Febrero de 2001.

Madrid, 17 de septiembre de 2001

El Director del Departamento de Patentes
e Información Tecnológica.

P.D.



MIGUEL HIDALGO LLAMAS

THIS PAGE BLANK



OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

2007 INSTANCIA DE SOLICITUD DE:

PATENTE DE INVENCION MODELO DE UTILIDAD

(1) <input type="checkbox"/> SOLICITUD DE ADICION <input type="checkbox"/> SOLICITUD DIVISIONAL <input type="checkbox"/> CAMBIO DE MODALIDAD <input type="checkbox"/> TRANSFORMACION SOLICITUD EUROPEA		(2) EXPED. PRINCIPAL O DE ORIGEN MODALIDAD NUMERO SOLICITUD FECHA SOLICITUD MODALIDAD NUMERO SOLICITUD FECHA SOLICITUD		FECHA Y HORA DE PRESENTACION EN LUGAR DISTINTO OEMP	
				(3) LUGAR DE PRESENTACION CODIGO MADRID 28	
(4) SOLICITANTES(S) APELLIDOS O DENOMINACION JURIDICA LABORATORIOS DEL DR. ESTEVE, S.A.				NOMBRE DNI	
(5) DATOS DEL PRIMER SOLICITANTE DOMICILIO Avda. Mare de Déu de Montserrat, 221 LOCALIDAD BARCELONA PROVINCIA BARCELONA PAIS RESIDENCIA España NACIONALIDAD Española					
(6) INVENTORES (7) <input type="checkbox"/> EL SOLICITANTE ES EL INVENTOR <input checked="" type="checkbox"/> EL SOLICITANTE NO ES EL INVENTOR UNICO INVENTOR					
APELLIDOS LÓPEZ CABRERA HOMEDES BEGUER		NOMBRE Antonio Josep		(8) MODO DE OBTENCION DEL DERECHO <input checked="" type="checkbox"/> INVENC. LABORAL <input type="checkbox"/> CONTRATO <input type="checkbox"/> SUCESION COD. NACION ES	
(9) TITULO DE LA INVENCION "PREPARACION PARA USOS VETERINARIOS"					
(10) INVENCION REFERENTE A PROCEDIMIENTO MICROBIOLOGICO SEGUN ART. 25.2 L.P. <input type="checkbox"/> SI <input checked="" type="checkbox"/> NO					
(11) EXPOSICIONES OFICIALES LUGAR FECHA					
(12) DECLARACIONES DE PRIORIDAD PAIS DE ORIGEN COD. PAIS NUMERO FECHA					
(13) EL SOLICITANTE SE ACOGE A LA EXENCION DE PAGO DE TASAS PREVISTA EN EL ART. 162 L.P. <input type="checkbox"/> SI <input checked="" type="checkbox"/> NO					
(14) REPRESENTANTE DOMICILIO c. Provença, 304		APELLIDOS SUGRAÑES MOLINÉ LOCALIDAD BARCELONA		NOMBRE Pedro PROVINCIA BARCELONA COD. POSTAL 08008	
(15) RELACION DE DOCUMENTOS QUE SE ACOMPAÑAN <input checked="" type="checkbox"/> DESCRIPCION. N.º DE PAGINAS..... 16 <input type="checkbox"/> DOCUMENTO DE REPRESENTACION <input checked="" type="checkbox"/> REIVINDICACIONES. N.º DE PAGINAS. 2 <input type="checkbox"/> PRUEBAS <input type="checkbox"/> DIBUJOS. N.º DE PAGINAS..... <input type="checkbox"/> JUSTIFICANTE DEL PAGO DE TASAS <input checked="" type="checkbox"/> RESUMEN <input type="checkbox"/> HOJA DE INFORMACIONES <input type="checkbox"/> DOCUMENTO DE PRIORIDAD <input type="checkbox"/> COMPLEMENTARIAS <input type="checkbox"/> TRADUCCION DEL DOCUMENTO DE <input type="checkbox"/> OTROS PRIORIDAD					
(16) NOTIFICACION DE PAGO DE LA TASA DE CONCESION Se le notifica que esta solicitud se considerará retirada si no procede al pago de la tasa de concesión; para el pago de esta tasa dispone de tres meses a contar desde la publicación del anuncio de la concesión en el BOPI, más los diez días que establece el art. 81 del R.D. 10-10-86.					

Se le notifica que esta solicitud se considerará retirada si no procede al pago de la tasa de cesión; para el pago de esta tasa dispone de tres meses a contar desde la publicación del anuncio de la concesión en el BOPI, más los diez días que establece el art. 81 del R.D. 10-10-86.

ILMO. SR. DIRECTOR DE LA OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

UNE A-4 MOD. 3101i



PATENTE
RESUMEN Y GRAFICO

10	NUMERO DE SOCIO	000100254
FECHA DE PRESENTACION - 0 : 11		

RESUMEN (Máx. 150 palabras)

"Preparación para usos veterinarios"

Comprende al menos un agente con acción limpiadora queratolítica y cerumenolítica, un agente con actividad bactericida, un agente de control de levaduras y un agente antiirritante y antipruriginoso. Además, puede comprender al menos un agente con acción potenciadora cerumenolítica, al menos un extracto vegetal con acción antiséptica y cicatrizante y/o al menos un agente desodorante. El agente con acción limpiadora queratolítica y cerumenolítica es ácido láctico, ácido salicílico o una mezcla de ambos. El agente bactericida es extracto de *Cetraria islandica*. El agente de control de levaduras es ácido láctico, ácido salicílico o una mezcla de ambos. El agente antiirritante y antipruriginoso es un extracto vegetal de *Cucumis sativus*. El agente con acción potenciadora cerumenolítica es ácido oléico. El extracto vegetal es extracto de *Mimosa tenuiflora*, extracto de *Cetraria islandica*, extracto de *Camomilla recutica* o una mezcla de ellos. El agente desodorante es extracto de *Cetraria islandica*.

GRAFICO



DATOS DE PRIORIDAD			A1	12) PATENTE DE INVENCION
(31) NUMERO	(32) FECHA	(33) PAIS		
			P 20	254
			(21) NUMERO DE SOLICITUD	
			(22) FECHA DE PRESENTACION	- 6 FEB. 2001

(71) SOLICITANTE (S) LABORATORIOS DEL DR. ESTEVE, S.A.		NACIONALIDAD Española	
DOMICILIO Avda. Mare de Déu de Montserrat, 221 08041 BARCELONA			
(72) INVENTOR (ES) LÓPEZ CABRERA, Antonio HOMEDES BEGUER, Josep			
(73) TITULAR (ES)			
(11) N.º DE PUBLICACION	(45) FECHA DE PUBLICACION	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA	GRAFICO (SOLO PARA INTERPRETAR RESUMEN)
(51) Int. Cl.			
(54) TITULO "PREPARACIÓN PARA USOS VETERINARIOS"			

(57) RESUMEN	
<p>"Preparación para usos veterinarios"</p> <p>Comprende al menos un agente con acción limpiadora queratolítica y cerumenolítica, un agente con actividad bactericida, un agente de control de levaduras y un agente antiirritante y antipruriginoso. Además, puede comprender al menos un agente con acción potenciadora cerumenolítica, al menos un extracto vegetal con acción antiséptica y cicatrizante y/o al menos un agente desodorante. El agente con acción limpiadora queratolítica y cerumenolítica es ácido láctico, ácido salicílico o una mezcla de ambos. El agente bactericida es extracto de Cetraria islandica. El agente de control de levaduras es ácido láctico, ácido salicílico o una mezcla de ambos. El agente antiirritante y antipruriginoso es un extracto vegetal de Cucumis sativus. El agente con acción potenciadora cerumenolítica es ácido oléico. El extracto vegetal es extracto de Mimosa tenuiflora, extracto de Cetraria islandica, extracto de Camomilla recutica o una mezcla de ellos. El agente desodorante es extracto de Cetraria islandica.</p>	

Título: "PREPARACIÓN PARA USOS VETERINARIOS"

Campo técnico.-

La presente invención se refiere a una preparación para usos veterinarios y
5 más particularmente a una preparación apta para la higiene auricular y para la pre-
vención de la otitis en perros y gatos.

Estado de la técnica.-

Las otitis externas son uno de los principales motivos de consulta al veteri-
10 nario y suponen, según diferentes autores, entre el 10 y el 20% de las consultas
que se realizan en una clínica de pequeños animales, siendo más frecuente en
perros que en gatos debido a la diferente conformación del pabellón auricular y a
hábitos, tales como el autolamido en el gato.

La importancia de las otitis radica en su elevada incidencia, en la gravedad
15 que puede tener el proceso que inicialmente afecta al oído externo pero que fre-
cuentemente se extiende al oído medio, en la facilidad de que se produzcan recidi-
vas que suelen ser debidas a tratamientos incompletos o no adecuados y en la
etiología multifactorial, pues normalmente la infección que sigue a la inflamación es
debida a varios tipos de microorganismos presentes concomitantemente, como son
20 bacterias, hongos y ácaros.

Son conocidos productos del tipo "limpiadores óticos", que como su propio
nombre indica, son exclusivamente limpiadores, sin tener en cuenta aspectos tan
vitales como la asepsia de la aplicación, la actividad bactericida y de control de le-
vaduras (malassezia), ni la formulación completa que permita limpiar, eliminar el
25 cerumen y eliminar levaduras y ciertos patógenos.

Los principales inconvenientes de los productos óticos veterinarios ya cono-
cidos son los siguientes:

- a) La mayoría de dichos productos óticos conocidos son simplemente solu-
ciones acidificantes o soluciones cerumenolíticas.
- 30 b) Otros productos conocidos no tienen una acción completa de arrastre de
materia orgánica y de arrastre de grasas y cerumen (actividad cerume-
nolítica). Normalmente fallan en la capacidad cerumenolítica.
- c) No controlan los niveles de malassezia.

Descripción de la invención.-

La preparación para usos veterinarios objeto de la presente invención elimina estos inconvenientes y, en esencia, se caracteriza porque comprende al menos un agente con acción limpiadora queratolítica y cerumenolítica, al menos un agente con actividad bactericida, al menos un agente de control de levaduras y al menos un agente antiirritante y antipruriginoso.

5 Según otra característica de la invención, dicha preparación además comprende al menos un agente con acción potenciadora cerumenolítica.

De acuerdo con otra característica de la invención, dicha preparación 10 además comprende al menos un extracto vegetal con acción antiséptica y cicatrizante.

Según otra característica de la invención, dicha preparación además comprende al menos un agente desodorante.

De acuerdo con otra característica de la invención, el agente con acción limpiadora queratolítica y cerumenolítica es ácido láctico, ácido salicílico o una mezcla 15 de ambos.

Según otra característica de la invención, el agente bactericida es extracto de *Cetraria islandica*.

De acuerdo con otra característica de la invención, el agente de control de 20 levaduras es ácido láctico, ácido salicílico o una mezcla de ambos.

Según otra característica de la invención, el agente antiirritante y antipruriginoso es un extracto vegetal de *Cucumis sativus*.

De acuerdo con otra característica de la invención, el agente con acción potenciadora cerumenolítica es ácido oléico.

Según otra característica de la invención, el extracto vegetal es extracto de 25 *Mimosa tenuiflora*, extracto de *Cetraria islandica*, extracto de *Camomilla recutica* o una mezcla de ellos.

De acuerdo con otra característica de la invención, el agente desodorante es extracto de *Cetraria islandica*.

Según otra característica de la invención, se reivindica en ella una composición 30 que comprende entre un 65 y un 80% en peso de propilenglicol o de butilenenglicol, o de una mezcla de ambos; entre un 10 y un 15% en peso de polietilenglicol 400; entre un 2 y un 10% en peso de etoxidiglicol; entre un 1 y un 5% en peso de agua desionizada; entre un 2 y un 5% en peso de glicerina o de diglicerol, o de una mezcla de ambos; entre un 1 y un 4% en peso de ácido láctico; entre un 1 y un 6%

en peso de extracto de *Cucumis sativus*, de *Cetraria islandica*, de *Mimosa tenuiflora* y/o de *Camomilla recutica*, o de una mezcla de ellos; entre un 0,1 y un 0,5% en peso de ácido oléico; y entre un 0,1 y un 0,5% en peso de ácido salicílico.

De acuerdo con otra característica de la invención, se reivindica el uso de la 5 preparación mencionada para la obtención de medicamentos óticos con fines veterinarios.

Según otra característica de la invención, se reivindica una forma farmacéutica monodosis que comprende la preparación de la invención, para su administración como medicamento ótico con fines veterinarios.

10

EJEMPLO

Para fabricar 1000 g de la preparación objeto de la invención, en un depósito o recipiente de fabricación, provisto de agitador, convenientemente limpio y desinfectado, se introducen 711 g de propilenglicol y se añaden poco a poco 30 g de 15 glicerina y 10 g de *Cucumis sativus*, 5 g de *Cetraria islandica* y 5 g de *Mimosa tenuiflora*.

A parte se mezclan 2,2 g de ácido salicílico, 50 g de etoxidiglicol y 2,5 g de ácido oléico. Esta mezcla se incorpora en la anterior, dentro del recipiente de fabricación, con agitación. Se mezclan 30 g de agua desionizada estéril y 29,3 g de ácido láctico y se incorporan a la mezcla en el recipiente de fabricación que contiene la mezcla anterior, continuando la agitación. Finalmente, sin dejar de agitar, se incorporan 125 g de polietilenglicol 400.

Se describe a continuación un proceso de fabricación alternativo, en el que se utilizan las mismas cantidades de los productos. En el depósito o recipiente de 25 fabricación, provisto de agitador, convenientemente limpio y desinfectado, se introduce el propilenglicol y se le añade poco a poco la glicerina y los extractos vegetales.

Se disuelve aparte el ácido salicílico en el etoxidiglicol, mediante agitación. Cuando se haya obtenido una solución perfecta, se añade el ácido oléico y se incorpora esta mezcla en el interior del recipiente de fabricación, mediante agitación.

Se prepara aparte la mezcla de polietilenglicol 400, agua y ácido láctico, por este orden. Una vez la mezcla es homogénea, se incorpora mediante agitación a todo el conjunto anterior y se mantiene en agitación durante unos minutos, dando luego por finalizada la elaboración del producto.

Para envasar el producto obtenido con uno u otro proceso, se debe filtrar con muselina fina de nailon, se descarga y se envasa en frascos monodosis mediante el sistema "Blow fill and seal in bottle pack" que permite que el producto tenga unas condiciones microbiológicas diferenciales (tipo II de la Farmacopea Europea).

El envasado en frascos herméticos monodosis proporciona una gran mejora en las condiciones de conservación y en la higiene de la administración del producto.

Seguidamente se incluye un estudio realizado con la preparación objeto de la invención, en el que se valora el efecto limpiador, el potencial irritante y el efecto de control de levaduras de la misma, demostrándose que ésta presenta una elevada eficacia.

15

PRUEBA DE VALORACIÓN DEL EFECTO LIMPIADOR, DEL POTENCIAL IRITANTE Y DEL EFECTO DE CONTROL DE LEVADURAS DE LA PREPARACIÓN DEL EJEMPLO

20 Se utilizaron un total de 20 perros (12 machos y 8 hembras) de entre 4 y 8 años de edad, de los cuales 18 eran de raza Beagle y los otros dos mestizos, incluidos al azar entre una población de perros de la Facultad de Veterinaria de la Universidad Autónoma de Barcelona.

25 El estudio fue diseñado de modo que cada animal actuara como control de sí mismo. Para ello sólo se aplicó el producto en el canal auditivo de la oreja derecha de cada uno de los 20 animales, dejando el canal auditivo de la oreja izquierdo como control negativo.

30 La aplicación del producto se llevó a cabo durante un total de 30 días. Durante los 15 primeros días se aplicaron de 2 a 3 ml de producto una vez al día y durante los siguientes 15 días se aplicó la misma cantidad una vez cada dos días. En el canal auditivo de la oreja izquierda no se aplicó ninguna substancia.

Durante el estudio se realizaron un total de 3 visitas de comprobación.

VISITA 1; el día anterior al inicio de la aplicación del producto

VISITA 2; transcurridos 15 días de aplicación diaria del producto

VISITA 3; transcurridos 15 días de aplicación diaria + 15 días de aplicación en días alternos.

5 En el transcurso de cada una de las tres visitas se realizaron las siguientes operaciones:

- Examen otológico superficial del conducto auditivo de ambas orejas de cada animal para valorar el grado de cerumen y secreciones existente. Dicho grado se valoró en una escala ordinal que incluía las calificaciones de Ausente, Leve, Moderado e Intenso. Además se especificó el tipo de secreción observada.

10

- Examen otológico mediante otoscopio de ambos conductos para valorar el grado de irritación. Dicho grado se valoró en una escala ordinal que incluía las calificaciones de Ausente, Leve, Moderado e Intenso.

15

- Recogida de muestras de ambos conductos auditivos, para su estudio citológico basado en la determinación del nº de Malassezias por campo de 40 aumentos.

20 **RESULTADOS**

Previo análisis de los resultados se comprobó la homogeneidad basal existente entre los canales auditivos de ambas orejas de cada animal en relación a los grados de a) cerumen y secreciones y b) irritación, así como en relación al número de Malassezias presente en las muestras extraídas de cada uno de los dos canales.

25

Grado de cerumen y secreciones

El grado de cerumen y secreciones observado en los dos canales auditivos de cada uno de los animales al inicio del estudio fue muy homogéneo. 19 de los 20 animales presentaban el mismo nivel de cerumen y secreciones en ambos canales auditivos; 8 de estos animales no presentaban cerumen ni secreciones en ninguno de los dos canales, mientras que 5 presentaban un grado de cerumen y secreciones leve, 2 animales un grado moderado y 4 un grado intenso en ambos canales. Sólo uno de los 20 animales presentaba un grado leve en el canal auditivo derecho,

mientras que dicho animal no presentaba ni cerumen ni secreciones en el canal izquierdo (tabla 1).

5 Tabla 1. Homogeneidad basal entre los canales auditivo derecho (CAD) e izquierdo (CAI) de cada animal en relación al grado de cerumen y secreciones observado en visita 1 (expresado en número de animales). En negrita, los animales con valores homogéneos entre ambos canales.

		CAI				
		Ausente	Leve	Moderado	Intenso	TOTAL
CAD	Ausente	8	0	0	0	8
	Leve	1	5	0	0	6
	Moderado	0	0	2	0	2
	Intenso	0	0	0	4	4
	TOTAL	9	5	2	4	20

10

El tipo de secreción, en aquellos casos que la presentaban, era marrón oscura y con textura entre densa y líquida.

Grado de irritación

15 El grado de irritación observado en los dos canales auditivos de cada uno de los animales al inicio del estudio fue muy homogéneo. Todos los animales presentaban el mismo grado de irritación en ambos canales auditivos; 12 de los animales no presentaban irritación en ninguno de los dos canales, mientras que 6 animales presentaban un grado de irritación leve y los otros 2 un grado moderado en ambos canales (tabla 2).

20

25 Tabla 2. Homogeneidad basal entre los canales auditivo derecho (CAD) e izquierdo (CAI) de cada animal en relación al grado de irritación observado en la visita 1 (expresado en número de animales). En negrita, los animales con valores homogéneos entre ambos canales.

		CAI				
		Ausente	Leve	Moderado	Intenso	TOTAL
CAD	Ausente	12	0	0	0	12
	Leve	0	6	0	0	6
	Moderado	0	0	2	0	2
	Intenso	0	0	0	0	0
	TOTAL	12	6	2	0	20

Nº de Malassezzia/campo de 40 aumentos

5 En este caso, al tratarse de una variante continua, se calculó la media de los contajes provenientes de muestras del canal auditivo derecho y se comparó con la media de los contajes provenientes de muestras del canal auditivo izquierdo al inicio del estudio (Visita 1). Dichas medias, así como sus desviaciones estándar, fueron muy homogéneas (tabla 3).

10 Tabla 3. Valores basales del nº de Malassezzia por campo de 40 aumentos observados durante el estudio citológico de los canales auditivos derecho (CAD) e izquierdo (CAI).

	Media	D.E.	Mediana	Min	Max
CAD	19,6	31,95	5	0	95
CAI	19,9	32,79	6	0	100

15

Valoración del efecto limpiador

La valoración del efecto limpiador se llevó a cabo en base a la evolución del grado de cerumen y secreciones entre las visitas 1 y 2 y entre las visitas 1 y 3. Para ello se asignó una variable numérica a cada uno de los valores de la escala ordinal de la forma siguiente: Ausente=0, Leve=1, Moderada=2 e Intensa=3.

La diferencia entre el valor de la Visita 2 o la Visita 3 y el valor de la Visita 1 en cada caso resultó en un número que podía oscilar entre -3 (máxima reducción

del grado de cerumen y secreciones) y 3 (máximo empeoramiento) pasando por 0 (no modificación de dicho grado).

En la Tabla 4 se describe la evolución paralela del grado de cerumen y secreciones observados entre la Visita 1 y la Visita 2 en los canales auditivos derecho (CAD) e izquierdo (CAI) (expresado en los valores de reducción o aumento antes mencionados). Los valores de las casillas indican el número de animales con unos índices concretos de mejoría en los canales auditivos derecho e izquierdo.

10 Tabla 4.

		CAI (Control)								TOTAL	
		Mejora				Empeora					
CAD Mejora (Trat)	Mejora	-3	-2	-1	0	+1	+2	+3			
		-3	-	-	-	-	-	-	0		
		-2	-	-	1	2	-	-	3		
		-1	-	-	1	2	-	-	3		
		0	-	-	-	2	4	2	-	8	
		+1	-	-	-	-	3	3	-	6	
		+2	-	-	-	-	-	-	-	0	
Empeora	+3	-	-	-	-	-	-	-	-	0	
	TOTAL	0	0	2	6	7	5	0	20		

Los valores correspondientes a las casillas sombreadas equivalen a los animales en los que ambos canales auditivos (derecho e izquierdo) evolucionaron del mismo modo. Tal y como puede observarse, el resto de animales se encuentran repartidos por encima de la diagonal que forman las casillas sombreadas, indicando que la evolución de los canales auditivos de la oreja derecha, es decir, a la que se le aplicó el producto, fue mejor que la de los canales auditivos izquierdos de los mismos animales.

El análisis de estos valores mediante el Test de Wilcoxon para datos apareados demostró que la evolución del grado de cerumen y secreciones entre las visitas 1 y 2 fue significativamente mejor en los canales auditivos a los que aplicó el producto ($Z=-3,53$; $p=0,0004$).

En la Tabla 5 se describe la evolución paralela del grado de cerumen y secreciones observados entre la Visita 1 y la Visita 3 en los canales auditivos derecho (CAD) e izquierdo (CAI) (expresado en los valores de reducción o aumento antes mencionados).

5

Tabla 5.

		CAI (Control)								
CAD	(Trat)	Mejora				Empeora				TOTAL
		-3	-2	-1	0	+1	+2	+3		
Mejora	-3	-	-	1	-	-	-	-	1	
	-2	-	-	-	2	-	-	-	2	
	-1	-	-	1	2	2	-	-	5	
	0	-	-	-	1	6	2	-	9	
	+1	-	-	-	-	2	-	1	3	
	+2	-	-	-	-	-	-	-	0	
Empeora	+3	-	-	-	-	-	-	-	0	
	TOTAL	0	0	2	5	10	2	1	20	

10

Al igual que lo observado en la tabla 4, la mayoría de los animales se encuentran repartidos por encima de la diagonal que forman las casillas sombreadas, indicando que la evolución de los canales auditivos de la oreja derecha, es decir, a la que se le aplicó el producto, fue mejor que la de los canales auditivos izquierdos de los mismos animales.

15

El análisis de estos valores mediante el Test de Wilcoxon para datos apareados demostró que la evolución del grado de cerumen y secreciones entre las visitas 1 y 3 fue significativamente mejor en los canales auditivos a los que se aplicó el producto ($Z=-3,73$; $p=0,0002$).

20

Cabe señalar que en los animales que en las visitas 2 y 3 presentaban algún grado de secreción en el oído derecho, ésta se describió como limpia y blanca brillante, a diferencia de la de la primera visita, que describía como marrón oscuro. Esto ocurrió en 12 de los animales en el transcurso del tratamiento; en 3 de los ca-

sos esta secreción blanca desapareció completamente al reducir la frecuencia de aplicación del producto y en el resto al poco tiempo de finalizar el estudio.

La valoración subjetiva del efecto limpiador realizada por el veterinario durante las Visitas 2 y 3 se clasificó en una escala de valores que comprendía Insuficiente, Discreto, Bueno y Excelente. Los resultados fueron los siguientes:

	Excelente	Bueno	Discreto	Insuficiente
VISITA 2	1	13	6	0
VISITA 3	1	18	1	0

10 Valoración del potencial irritante

La valoración del potencial irritante se llevó a cabo en base a la evolución del grado de irritación entre las visitas 1 y 2 y entre las visitas 1 y 3. Para ello, al igual que en el caso del efecto limpiador (apartado 9.2), se asignó una variable numérica a cada uno de los valores de la escala ordinal de la forma siguiente: Ausente=0, Leve=1, Moderada=2 e Intensa=3.

La diferencia entre el valor de la Visita 2 o la Visita 3 y el valor de la Visita 1 en cada caso resultó en un número que podía oscilar entre -3 (máxima reducción del grado de irritación) y 3 (máximo empeoramiento) pasando por 0 (no modificación de dicho grado).

20 En la Tabla 6 se describe la evolución paralela del grado de irritación observados entre la Visita 1 y la Visita 2 en los canales auditivos derecho (CAD) e izquierdo (CAI) (expresado en los valores de reducción o aumento antes mencionados). Los valores de las casillas indican el número de animales con unos índices concretos de empeoramiento en los canales auditivos derecho e izquierdo.

Tabla 6.

		CAI (Control)							
		Mejora				Empeora			
CAD (Trat)	Mejora	-3	-2	-1	0	+1	+2	+3	TOTAL
		-3	-	-	-	-	-	-	0
		-2	-	-	1	-	-	-	1
		-1	-	-	-	4	2	-	6
	Empeora	0	-	-	-	7	3	3	13
		+1	-	-	-	-	-	-	0
		+2	-	-	-	-	-	-	0
		+3	-	-	-	-	-	-	0
		TOTAL	0	0	1	11	5	3	20

Los valores correspondientes a las casillas sombreadas equivalen a los animales en los que ambos canales auditivos (derecho e izquierdo) evolucionaron el mismo modo. Tal y como puede observarse, el resto de animales se encuentran repartidos por encima de la diagonal que forman las casillas sombreadas, indicando que la evolución de los canales auditivos de la oreja derecha, es decir, a la que se le aplicó el producto, fue mejor que la de los canales auditivos izquierdos de los mismos animales.

El análisis de estos valores mediante el Test de Wilcoxon para datos apareados demostró que la evolución del grado de irritación entre las visitas 1 y 2 fue significativamente mejor en los canales auditivos a los que se aplicó el producto ($Z=-3,40$; $p=0,0007$).

En la Tabla 7 se describe la evolución paralela del grado de irritación observados entre la Visita 1 y la Visita 3 en los canales auditivos derecho (CAD) e izquierdo (CAI) (expresado en los valores de reducción o aumento antes mencionados).

Tabla 7.

CAD (Trat)	Mejora	CAI (Control)							TOTAL	
		Mejora				Empeora				
		-3	-2	-1	0	+1	+2	+3		
Mejora	-3	-	-	-	-	-	-	-	0	
	-2	-	-	-	-	2	-	-	2	
	-1	-	-	-	3	1	1	-	5	
	0	-	-	-	3	5	3	1	12	
	+1	-	-	-	-	-	1	-	1	
	+2	-	-	-	-	-	-	-	0	
Empeora	+3	-	-	-	-	-	-	-	0	
	<i>TOTAL</i>	0	0	0	6	8	5	1	20	

Al igual que lo observado en la tabla 6, la mayoría de los animales se encuentran repartidos por encima de la diagonal que forman las casillas sombreadas, indicando que la evolución de los canales auditivos de la oreja derecha, es decir, a la que se le aplicó el producto, fue mejor que la de los canales auditivos izquierdos de los mismos animales.

El análisis de estos valores mediante el Test de Wilcoxon para datos aparentados demostró que la evolución del grado de irritación entre las visitas 1 y 3 fue significativamente mejor en los canales auditivos a los que aplicó el producto ($Z=-3,81$; $p=0,0001$).

Valoración del efecto de control de levaduras

En la tabla 8 se presentan las medias y desviaciones estándar de las diferencias entre el número de Malassezia observados entre la Visita 1 y la Visita 2 en cada uno de los dos canales auditivos de las orejas de cada animal.

Tabla 8.

20

	Media	D.E.	Mediana	Min	Max
CAD	-11,2	25,79	-3	-86	29
CAI	2,9	22,26	-0,5	-65	50

Los resultados indican que se produjo una reducción del número de Malassezia en el canal auditivo de la oreja derecha, es decir, de la oreja en la que se aplicó el producto, mientras que se produjo un ligero aumento de hongos en el canal auditivo izquierdo.

El análisis de estos valores mediante el Test de la T de Student demostró que las diferencias observadas entre las visitas 1 y 2 son estadísticamente significativas ($t=-2,34$; $p=0,0302$).

Finalmente, en la tabla 9 se presentan las medias y desviaciones estándar de las diferencias entre el número de Malassezia observados entre la Visita 1 y la Visita 3 en cada uno de los dos canales auditivos de las orejas de cada animal.

Tabla 9.

	Media	D.E.	Mediana	Min	Max
CAD	-10,4	27,02	-2,5	-88	34
CAI	7	13,05	5,5	-10	54

15

Los resultados indican que se produjo una reducción del número de Malassezia en el canal auditivo de la oreja derecha, es decir, de la oreja en la que se aplicó el producto, mientras que se produjo un ligero aumento de hongos en el canal auditivo izquierdo.

20

El análisis de estos valores mediante el Test de la T de Student demostró que las diferencias observadas entre visitas 1 y 3 son estadísticamente significativas ($t=-3,15$; $p=0,0053$).

25

CONCLUSIONES

En base de los resultados obtenidos en el presente estudio, se pueden realizar las siguientes conclusiones:

1ª.- La preparación según la invención, aplicada bajo la pauta utilizada en este estudio, presenta un excelente efecto limpiador, eliminando el cerumen y las secreciones existentes en el canal auditivo del perro, disminuyendo, por tanto, uno

30

de los factores de predisposición más importantes en la aparición de otitis en esta especie.

2^a.- Dicha preparación carece de potencial irritante, colaborando incluso a la desaparición de la irritación preexistente, probablemente de un modo indirecto al 5 disminuir el cerumen y secreciones del canal auditivo.

3^a.- Los resultados obtenidos transcurridos 15 días consecutivos de administración (Visita 2) demuestran un excelente efecto limpiador. El efecto observado transcurridos 15 días más de administración, en este caso en días alternos (Visita 3), no es mucho mayor. Esta observación podría ser relevante de interesar una 10 pauta de aplicación más corta. Sin embargo cabe destacar que durante la valoración subjetiva por parte del investigador, 5 de los 6 casos en los que durante la Visita 2 se clasificó el efecto limpiador como Discreto, en la Visita 3 dicho efecto pasó a clasificarse como Bueno, indicando el efecto beneficioso de alargar la pauta 15 días más.

15

EJEMPLOS ADICIONALES

También se prepararon y experimentaron otras composiciones, tales como las siguientes:

20

Composición 2:

	Butilenglicol	720 g
	Polietilenglicol	125 g
25	Etoxidiglicol	50 g
	Agua desionizada	25 g
	Glicerina	31 g
	Acido láctico	20,3 g
	<i>Cucumis sativus</i>	8 g
30	<i>Cetraria islandica</i>	8 g
	<i>Mimosa tenuiflora</i>	8 g
	Acido oléico	2,5 g
	Acido salicílico	2,2 g

Composición 3:

	Propilenglicol	707,3 g
	Polietilenglicol	125 g
5	Etoxidiglicol	50 g
	Agua desionizada	30 g
	Diglicerol	28 g
	Acido láctico	25 g
	<i>Cucumis sativus</i>	10 g
10	<i>Cetraria islandica</i>	10 g
	<i>Camomilla recutica</i>	10 g
	Acido oléico	2,5 g
	Acido salicílico	2,2 g

REIVINDICACIONES

1.- Preparación para usos veterinarios, caracterizada porque comprende al 5 menos un agente con acción limpiadora queratolítica y cerumenolítica, al menos un agente con actividad bactericida, al menos un agente de control de levaduras y al menos un agente antiirritante y antipruriginoso

2.- Preparación según la reivindicación 1, caracterizada porque además comprende al menos un agente con acción potenciadora cerumenolítica 10

3.- Preparación según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque además comprende al menos un extracto vegetal con acción antiséptica y cicatrizante.

4.- Preparación según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque además comprende al menos un agente desodorante

15 5.- Preparación según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque el agente con acción limpiadora queratolítica y cerumenolítica es ácido láctico, ácido salicílico o una mezcla de ambos.

6.- Preparación según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque el agente bactericida es extracto de *Cetraria islandica*.

20 7.- Preparación según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque el agente de control de levaduras es ácido láctico, ácido salicílico o una mezcla de ambos.

8.- Preparación según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque el agente antiirritante y antipruriginoso es un extracto vegetal de *Cucumis sativus*.

25 9.- Preparación según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada el agente con acción potenciadora cerumenolítica es ácido oléico.

10.- Preparación según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque el extracto vegetal es extracto de *Mimosa tenuiflora*, extracto de *Cetraria islandica*, extracto de *Camomilla recutica* o una mezcla de ellos.

30 11.- Preparación según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque el agente desodorante es extracto de *Cetraria islandica*.

12.- Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizada porque comprende entre un 65 y un 80% en peso de propilenglicol o de

butilenglicol, o de una mezcla de ambos; entre un 10 y un 15% en peso de polietilenglicol 400; entre un 2 y un 10% en peso de etoxidiglicol; entre un 1 y un 5% en peso de agua desionizada; entre un 2 y un 5% en peso de glicerina o de diglicerol, o de una mezcla de ambos; entre un 1 y un 4% en peso de ácido láctico; entre un 1 5 y un 6% en peso de extracto de *Cucumis sativus*, de *Cetraria islandica*, de *Mimosa tenuiflora* y/o de *Camomilla recutica*, o de una mezcla de ellos; entre un 0,1 y un 0,5% en peso de ácido oléico; y entre un 0,1 y un 0,5% en peso de ácido salicílico.

13.- Uso de la preparación según las reivindicaciones 1 a 11 para la obtención de medicamentos óticos con fines veterinarios.

10 14.- Forma farmacéutica monodosis que comprende la preparación según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, para su administración como medicamento ótico con fines veterinarios.